

Mystery Case in Ophthalmology



Presenter: Alessandra Cuna

UOC Oculistica, Ospedale De
Girocoli, Conegliano (TV)



Commenter: Francesco Pellegrini

SOC Oculistica, ASFO, Pordenone
(PN)



Discussant: Andrew G. Lee

Department of Ophthalmology,
Blanton Eye Institute, Houston
Methodist Hospital, Houston, TX

The color vision decision

Abstract: Una paziente di 54 anni si presenta per difficoltà nella lettura pur in presenza di un normale esame oculistico, compresa l'acuità visiva per vicino. L'imaging oculistico e neurologico eseguiti in precedenza erano normali. L'esame neuroftalmologico ha messo in evidenza un quadro di agnosia visiva con simultagnosia e la PET cerebrale ha evidenziato ipometabolismo in varie aree cerebrali. La diagnosi finale, dopo i dati della rachicentesi, è stata di variante visiva del morbo di Alzheimer. L'oculista dovrebbe essere a conoscenza di questa variante dell'Alzheimer, anche definita Atrofia Corticale Posteriore, in quanto la difficoltà di lettura è spesso uno dei primi e più importanti sintomi.

Keywords: Atrofia Corticale Posteriore, Morbo di Alzheimer, Simultanagnosia, Test di Ishihara, Agnosia visiva

Abbreviazioni: J1: Jaeger 1; OCT: tomografia a coerenza ottica; RNFL: strato delle fibre nervose retiniche; FDG: fluorodesossiglucosio; PET: tomografia ad emissione di positroni; AD: morbo di Alzheimer; VVAD: variante visiva del Morbo di Alzheimer

Caso clinico (Alessandra Cuna)

Una docente di 54 anni si presenta a visita lamentando difficoltà nella lettura. La paziente non assume farmaci e l'anamnesi sia personale che familiare è peraltro silente. L'acuità visiva è di 10/10 con una miopia di -6.50 sf in entrambi gli occhi (OO) e la paziente riesce a leggere le lettere J1 nell'ottotipo per vicino con una correzione di -4.50 sf in OO. Nella lettura è lenta, salta alcune parole e perde il rigo. La paziente porta in visione varie correzioni ottiche ma lamenta che nessuna è adatta, e ha difficoltà nel proprio lavoro.

Commento (Francesco Pellegrini)

La difficoltà di lettura è uno dei disturbi più frequenti per il quale ci si reca dall'oculista. Spesso il paziente si è già recato dall'ottico per lo stesso motivo. In questo caso sappiamo che la paziente ha già avuto più correzioni ottiche per lettura ma apparentemente nessuna è adatta. In questi casi la diagnosi è solitamente semplice e l'esame alla lampada a fessura consente di capire il problema (es. cataratta, maculopatia etc...). Nei casi dubbi, è indicato eseguire ulteriori esami (es.: OCT, campo visivo etc...) che possono risultare alterati seppur in presenza

Mystery Case in Ophthalmology

di una buona acuità visiva. Quindi procederei per gradi, con una buona valutazione oculistica iniziale cercando di escludere le cause più frequenti di difficoltà nella lettura.

Caso clinico (Alessandra Cuna)

L'esame alla lampada a fessura è normale, la paziente porta in visione anche un recente OCT maculare e del nervo ottico (RNFL) che risultano normali. Inoltre ha eseguito un campo visivo 30-2 (Fig. 1) in seguito al quale il suo oculista precedente aveva fatto eseguire una TC encefalo

falo urgente, risultata poi nella norma (Fig. 2a). Il medico di medicina generale ha anche consigliato un esame neurologico (nella norma) seguito da una RM con contrasto anch'essa senza alterazioni di rilievo (Fig. 2b).

Commento (Francesco Pellegrini)

Ora sappiamo dalla visita della collega che l'esame oculistico è normale e peraltro l'imaging oculistico non ha fornito indicazioni utili, ad eccezione del campo visivo che denota un restringimento campimetrico sinistro, soprattutto a ca-

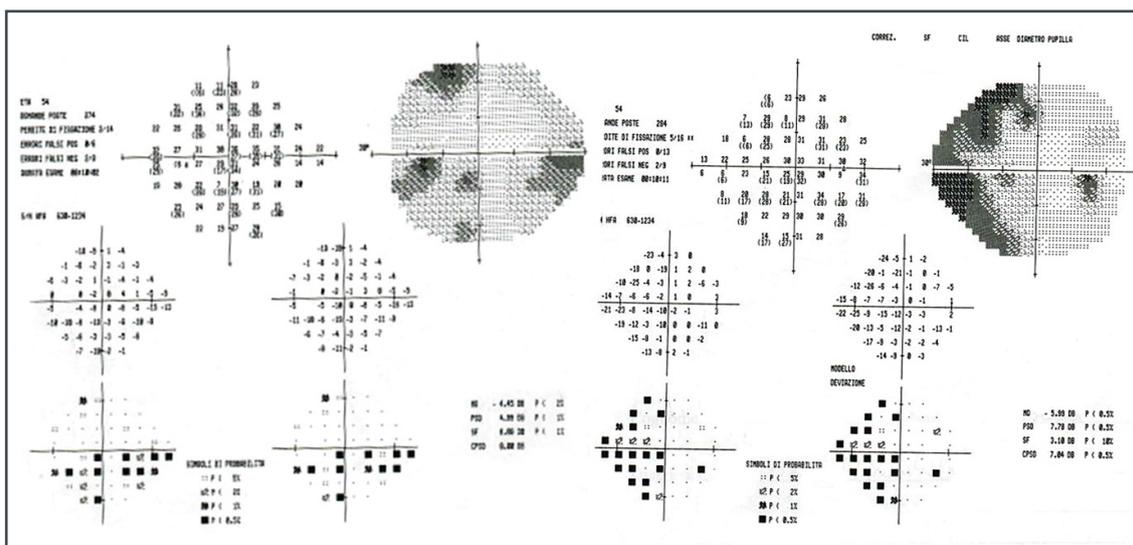


Fig. 1 - Campo visivo 30-2.

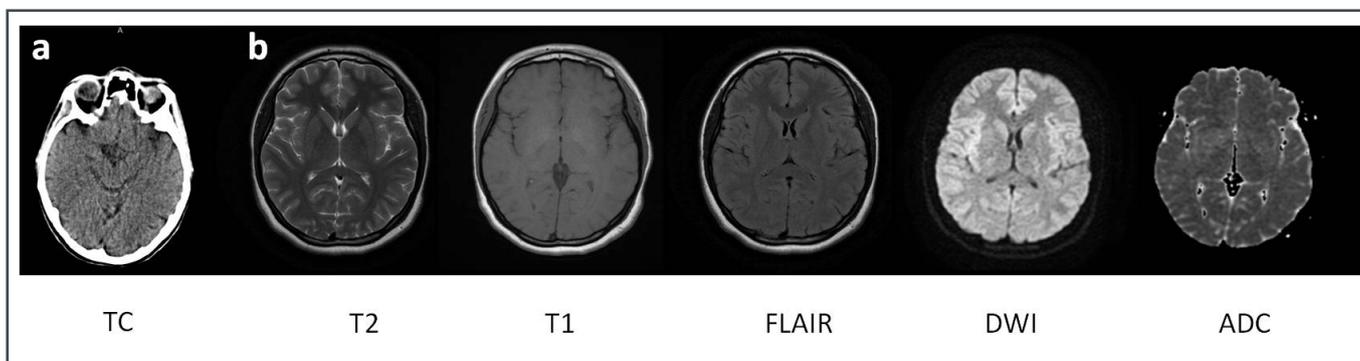


Fig. 2 - a) TC encefalo e (b) RM encefalo: nella norma.

Mystery Case in Ophthalmology

rico dell'occhio destro. Siamo quindi di fronte ad un caso in cui vi è una difficoltà nella lettura nonostante un esame oculistico normale, ma in presenza di un deficit campimetrico oggettivo. Bisogna considerare che una emianopsia è di per sé sufficiente a provocare difficoltà nella lettura, sebbene più frequentemente una emianopsia destra.

Sappiamo ora anche che la paziente ha eseguito una visita neurologica con relativo neuroimaging. In questi casi è necessario capire da quanto tempo la paziente si lamenta del problema e fare delle valutazioni più accurate che solitamente non vengono eseguite durante un esame oculistico "standard". Inoltre è necessario valutare se anche tutte le altre funzioni cognitive siano risparmiate o meno. Il campo visivo già eseguito non sappiamo se effettivamente sia attendibile o meno e quindi ne ripeterei uno nuovo, stesso programma.

Dal punto di vista oculistico la valutazione della stereopsi e della motilità oculare (comprese le saccadi) sono fondamentali. La lettura è infatti un meccanismo complesso che prevede una interconnessione tra motilità oculare, campo visivo, acuità visiva, attenzione e processazione linguistica (sarebbe interessante sapere se la paziente comprende ciò che legge) tanto che l'alterazione di uno solo di questi meccanismi può risultare in difficoltà serie nella lettura. In questi casi l'oculista deve tenere a mente i seguenti parametri:

1. *Campo visivo: emianopsia omonima o eteronima (es.: emianopsia bitemporale)*
2. *Motilità oculare: fissazione instabile (es.: ni-stagmo, intrusioni saccadiche etc...) e insuff-*

ficienza di convergenza oltre alle più comuni deviazioni

3. *Processazione linguistica (dislessia)*
4. *Deficit centrale della visione*

In questo specifico caso l'esame del campo visivo è risultato anomalo ma la RM cerebrale con contrasto non ha evidenziato alterazioni centrali strutturali (espansive/ischemiche etc).

Non è poi così infrequente incontrare questi pazienti ed è importante escludere alterazioni centrali della visione che possono essere anche il primo sintomo di una patologia neurodegenerativa che è destinata a diventare più evidente con il passare del tempo.

Ho trovato particolarmente utile il clock drawing test (CDT) ovvero chiedere al paziente di disegnare su un foglio un orologio con lancette che puntano un determinato orario, ad esempio le 10 e 10.

La normale esecuzione di questo esame consente di valutare diverse abilità, dall'attenzione alla memoria passando per la comprensione uditiva, l'abilità visuospatiale e la prassi costruttiva. Un test alterato in presenza di un normale esame oculistico ci indirizza verso una diagnosi neurologica pur in presenza di una normale risonanza cerebrale.

Finora inoltre non abbiamo inoltre un dato relativo alla visione dei colori.

Caso clinico (Alessandra Cuna)

La paziente lamenta disturbo nella lettura da almeno due anni, con andamento ingravescente. Ha eseguito un alterato CDT in un tempo di quindici minuti (Fig. 3), chiedendo più volte l'o-

Mystery Case in Ophthalmology

rario che doveva riprodurre. Al test di Ishihara la paziente non riesce ad individuare alcuna tavola, neppure la tavola test (numero 12).

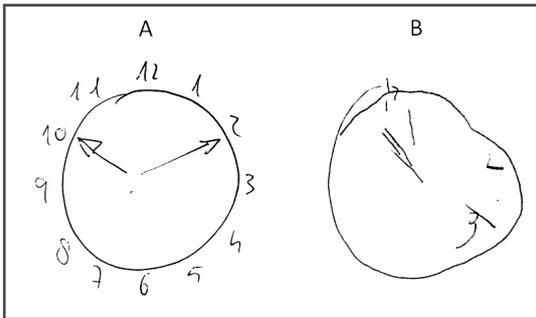


Fig. 3 - Clock Drawing Test (CDT) della paziente (B) risulta alterato rispetto a un CDT nella norma (A).

Commento (Francesco Pellegrini)

A questo punto consiglierei di eseguire una PET, ovvero un esame di neuroimaging funzionale, che probabilmente metterà in evidenza un ipometabolismo occipitale e non solo. Siamo infatti in presenza di una forma di agnosia visiva. Il test di Ishihara positivo (ovvero il non riconoscimento delle tavole a colori) è un dato importante. Il test di Ishihara viene eseguito per la valutazione delle discromatopsie (più attendibile per le forme congenite). Tuttavia appare strano come la paziente possa non aver mai notato un "daltonismo" e soprattutto come possa non vedere la tavola test, generalmente correttamente percepita anche da coloro che hanno una alterazione congenita della visione dei colori. In tal caso, considerato l'alterato CDT, valuterei due cose:

1. *Se la paziente riconosce i colori, utilizzando un altro test per la visione dei colori oppure semplicemente chiedendo alla paziente di che colore siano i vari "cerchi" di una qualsiasi tavola di Ishihara*

2. *Se sia presente una "anomalia per i colori", cosa diversa dalla discromatopsia*

Mi indirizzerei comunque, finora, per un disturbo centrale della visione sebbene in presenza di una risonanza encefalo non significativa.

Caso clinico (Alessandra Cuna)

Quando alla paziente viene richiesto di riconoscere i singoli colori dei cerchi nelle varie tavole test di Ishihara, riesce a percepirla e a nominare correttamente tutti i colori.

Commento (Francesco Pellegrini)

A questo punto si può porre diagnosi di simultagnosia (o simultanagnosia) ovvero riconoscere una parte ma non il tutto ("vedere l'albero ma non riconoscere la foresta"). Questo è un dato importante che valuterei a fondo anche con altri test facilmente reperibili su internet (es.: cookie theft test, lettere di Navon etc..) (Fig. 4). La diagnosi più probabile è di demenza ad esordio precoce (variante visiva del morbo di Alzheimer), per cui consiglierei anche di esegui-

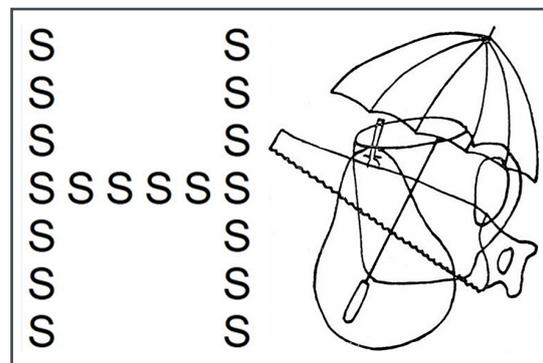


Fig. 4 - In caso di simultagnosia il paziente legge solo le "S" e non la "H" (lettere di Navon), e non riesce a percepire i vari oggetti sovrapposti (test di Poppelreuter).

Mystery Case in Ophthalmology

re una visita neurologica con questa specifica indicazione.

Può essere necessario un ricovero con puntura lombare che in questi casi può mettere in evidenza aumentati livelli di proteina Tau181 e ridotti livelli di amiloide A β 42. A

l'altro importante esame neuroradiologico funzionale è la "PET-Amiloide", ovvero la somministrazione e.v. di flutemetamolo che evidenzia gli accumuli di amiloide a livello cerebrale. La presenza di una emianopsia con risonanza cerebrale normale può essere anche un segno importante di malattia da prioni (variante di Hedenhain della malattia di Creutzfeldt-Jakob), che tuttavia progredisce più velocemente ed è associata ad una sintomatologia neurologica più importante con miocloni, distonia, segni piramidali etc... Inoltre, in DWI (diffusion weighted imaging), è spesso presente una iperintensità corticale (ribbon sign).

Caso clinico (Alessandra Cuna)

La paziente al controllo non è riuscita ad eseguire normalmente nessuno dei test per la similtagnosia (Fig. 4). La FDG-PET è risultata alterata per ipometabolismo parietale e temporale e, in minor misura, anche occipitale (Fig. 5).

Una successiva "PET-Amiloide" ha evidenziato iperfissazione del radiofarmaco (18F-Flutemetamolo) nelle aree positive alla FDG-PET (Fig. 6).

Dopo puntura lombare sono stati riscontrati elevati valori di t-Tau e p-Tau con ridotti valori di beta-amiloide.

La diagnosi finale è stata di Atrofia Corticale Posteriore /Variante Visiva del Morbo di Alzheimer (PCA/VVAD). Ad un anno di distanza, il campo visivo è peggiorato rispetto al precedente (Fig. 7) e alla paziente è stata prescritta la memantina.

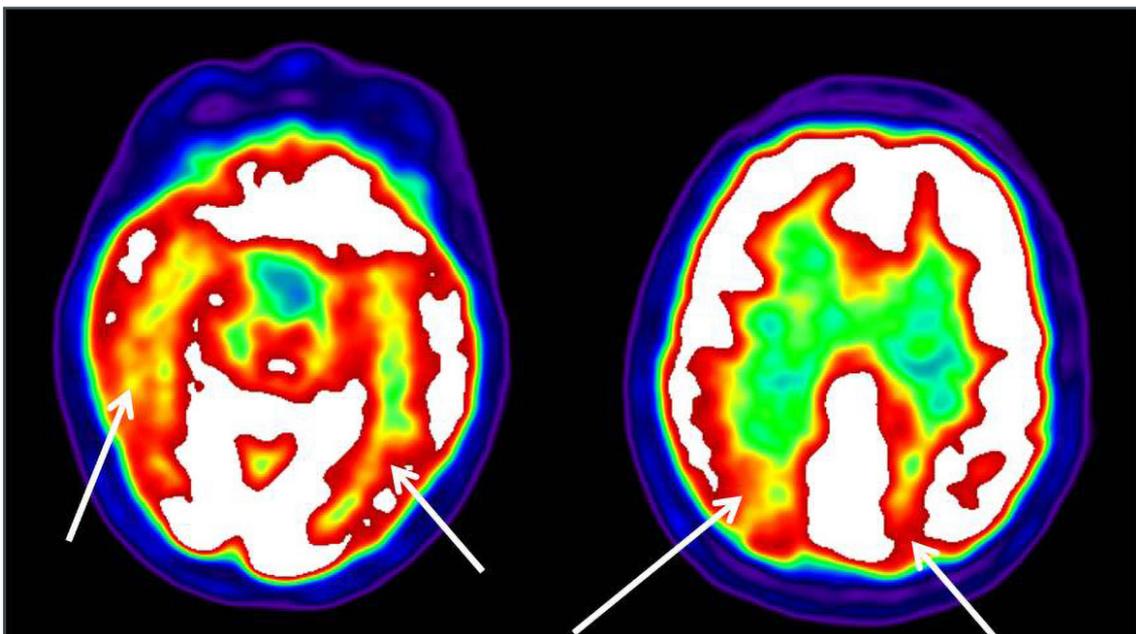


Fig. 5 - FDG-PET mostra ipometabolismo a livello parietale, temporale ed occipitale, maggiore a destra (freccie).

Mystery Case in Ophthalmology

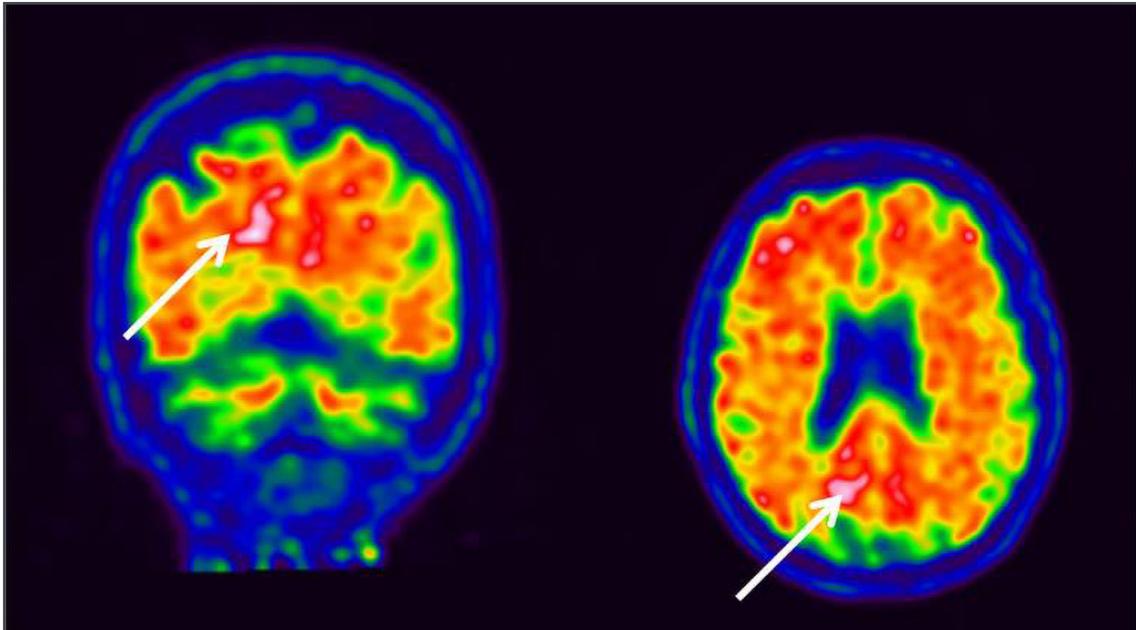


Fig. 6 - PET amiloide mostra iperfissazione del radiofarmaco a livello occipitale, maggiore a destra (frecce).

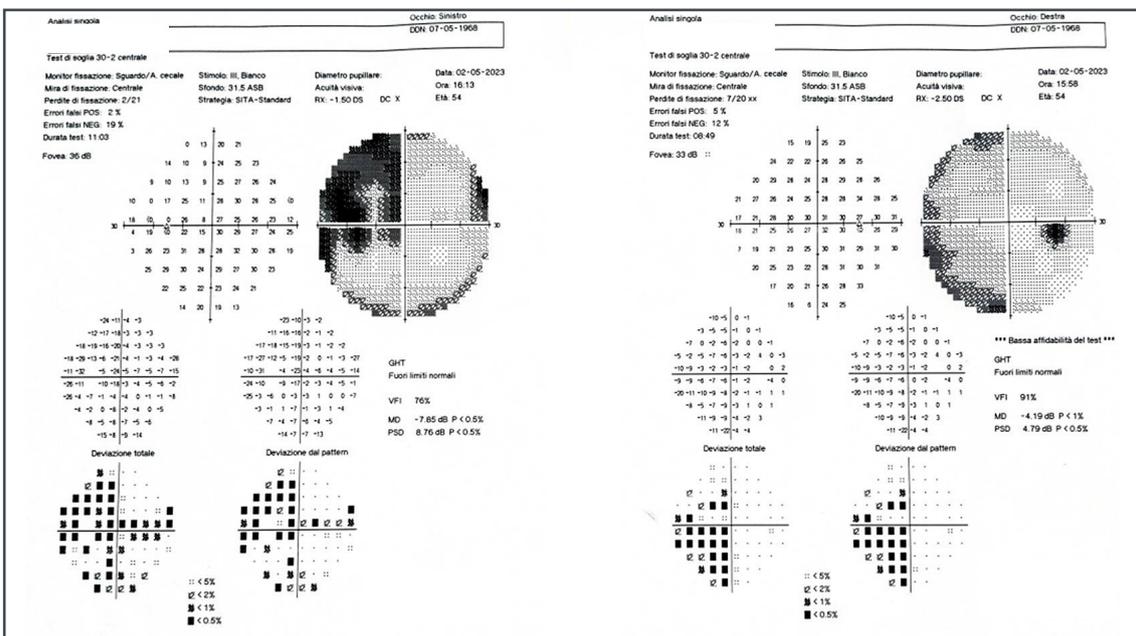


Fig. 7 - Campo visivo ad un anno di distanza

Discussione (Andrew G. Lee)

Nel 1988, Benson e collaboratori (1) hanno descritto per la prima volta una serie di 5 pazienti con disturbi prevalenti della visione senza ap-

parenti problemi oculari strutturali. In questa serie, tutti i pazienti avevano una Sindrome di Balint (atassia ottica, simultanagnosia e aprassia oculomotora) e Sindrome di Gerstman (acal-

Mystery Case in Ophthalmology

KEY POINTS – Prof. Andrew G. Lee

- I pazienti con PCA sono spesso più giovani e consapevoli dei deficit visuospatiali dei pazienti con AD tipica
- Problemi visivi aspecifici, in particolare la lettura, possono essere i sintomi di esordio, e per molto tempo gli unici, nei pazienti affetti da PCA
- Il test di Ishihara è un utile e rapido test per svelare una simultanagnosia occulta e la sua associazione con difficoltà di lettura in presenza di una normale acuità visiva ed esame oculistico, è indicativa per una diagnosi di malattia neurodegenerativa (più spesso PCA /AD tipica)
- Il clock drawing test è un test rapido e facile per lo screening di AD e PCA
- Una emianopsia omonima non acuta e non sostenuta dal neuroimaging strutturale può essere il segno di esordio di PCA

culia, agrafia, agnosia delle dita e confusione destra-sinistra). Gli stessi autori hanno coniato il termine PCA a causa del preponderante interessamento corticale posteriore visibile nella risonanza cerebrale di questi pazienti. Studi istopatologici successivi hanno identificato l'AD come patologia sottostante prevalente, il che ha portato ad utilizzare i termini alternativi di VVAD e Sindrome di Benson, come sinonimi. La definizione di PCA è poi evoluta nel tempo e ad oggi include varie sindromi progressive demenziali caratterizzate da disordini visivi di ordine superiore (2). Nella PCA abbiamo un declino progressivo delle abilità di processazione delle immagini e linguistica e altre funzioni a carico dei lobi parietale, occipitale e occipito-temporale, in varia combinazione. Sebbene la PCA sia stata riconosciuta da vari decenni, la sua diagnosi rimane difficile. La natura vaga dei disturbi che questi pazienti lamentano per anni, porta spesso alla prescrizione di molte paia di occhiali, come è avvenuto nel caso descritto dalla Dott.ssa Cuna e valutato dal Dott. Pellegrini. La paziente qui descritta si è presen-

tata in maniera tipica per PCA, ovvero con una difficoltà progressiva nella lettura associata ad una emianopsia omonima sinistra senza un corrispettivo strutturale al neuroimaging iniziale. La PCA si presenta spesso in pazienti più giovani che nella AD classica, e spesso è presente una emianopsia omonima (80% dei casi circa) dato che vi è un interessamento delle vie visive parieto-occipitali (3,4). Siccome l'emisfero destro e la corteccia parietale sono più interessate dal processo degenerativo, l'emianopsia è solitamente sinistra e più densa inferiormente (5). Una Sindrome di Balint e di Gertsmann complete sono rare e le due più comuni alterazioni sono la simultanagnosia e la discalculia (6). La simultanagnosia è l'incapacità di valutare multiple localizzazioni visive in maniera simultanea (7) ed è in assoluto il deficit più frequente nella PCA, colpendo circa 9 pazienti su 10 (8). I test che si basano sull'integrazione visiva, come il Boston cookie-theft, sono particolarmente utili per la simultanagnosia. Tuttavia anche l'incapacità a leggere i numeri nel test di Ishihara è una caratteristica che si riscontra in molti pazienti

Mystery Case in Ophthalmology

con PCA (9,10), come è stato anche nel caso qui descritto. Un test di Ishihara anomalo può a tutti gli effetti essere la sola anomalia in un esame oculistico di base nei pazienti affetti da PCA. Viene spesso percepito erroneamente come discromatopsia, ma l'abilità a leggere la tavola test (il numero 12!) non richiede una normale visione dei colori, come per le tavole successive. I pazienti con simultanagnosia non hanno quindi problemi nella percezione del colore dei singoli cerchi, ma nel metterli insieme per formare una figura complessa (ovvero il numero "nascosto"

nelle singole tavole pseudo isocromatiche).

In conclusione si può affermare che l'oculista deve tenere a mente che un alterato test di Ishihara può essere indicativo di simultanagnosia e non solo di a/discromatopsia. Nell'evenienza di anomalie visuospatiali non meglio definite, caratteristiche di S. Balint/Gerstmann ed eventualmente perdita progressiva di memoria, la diagnosi differenziale include innanzitutto una malattia neurodegenerativa primaria progressiva.

REFERENCES

- (1) Benson DF, Davis RJ, Snyder BD. Posterior cortical atrophy. *Arch Neurol* 1988; 45:789-93
- (2) Pellegrini F, Lee AG, Zucchetta P. Homonymous Hemianopsia Due to Posterior Cortical Atrophy. *Neuroophthalmology* 2017;41(3):154-158
- (3) Pelak VS, Smyth SF, Boyer PJ, Filley CM. Computerized visual field defects in posterior cortical atrophy. *Neurology* 2011;77:2119-2122.
- (4) Formaglio M, Krolak-Salmon P, Tilikete C, Bernard M, Croisile B, Vighetto A. Homonymous hemianopia and posterior cortical atrophy. *Rev Neurol (Paris)* 2009;165:256-262
- (5) Maia da Silva MN, Millington RS, Bridge H, James-Galton M, Plant GT. Visual Dysfunction in Posterior Cortical Atrophy. *Front Neurol*. 2017 Aug 16;8:389
- (6) Fletcher WA. Ophthalmological aspects of Alzheimer's disease. *Curr Opin Ophthalmol* 1994;5:38-44
- (7) McIntosh RD, Schenk T. Two visual streams for perception and action: current trends. *Neuropsychologia* 2009;47:1391-6
- (8) Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, Caselli RJ, Knopman DS, Petersen RC. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology* 2004;63(7):1168-74
- (9) Beh SC, Muthusamy B, Calabresi P, Hart J, Zee D, Patel V, Frohman E. Hiding in plain sight: a closer look at posterior cortical atrophy. *Pract Neurol* 2015;15(1):5-13
- (10) Brazis PW, Graff-Radford NR, Newman NJ, Lee AG. Ishihara color plates as a test for simultanagnosia. *Am J Ophthalmol* 1998;126:850-1